

氏 名	梅田 喜亮
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	第 5 3 3 1 号
学位授与年月日	平成 2 1 年 3 月 2 4 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	Association of β_2 -adrenoceptor Genotypes with Bronchodilatory Effect of Tiotropium in COPD (COPD 患者における臭化チオトロピウムの気管支拡張効果に及ぼす β_2 アドレナリン受容体遺伝子多型の臨床的意義)
論文審査委員	主 査 教 授 藤本 繁夫 副 査 教 授 岩尾 洋 副 査 教 授 平田 一人

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】慢性閉塞性肺疾患(COPD)は非可逆性の気流制限を特徴とする疾患で、標準治療としては長時間作用型抗コリン薬と β_2 刺激薬が推奨されている。臭化チオトロピウムはムスカリン (M_3) 受容体拮抗薬で、持続する気管支拡張作用を持ち COPD 患者に広く用いられている。近年気管支喘息の治療においては、 β_2 刺激薬の良好な気管支拡張作用が広く認められているものの、 β_2 受容体 (β_2AR) 遺伝子多型による両薬剤の反応性の差異が指摘されている。

【目的】今回 COPD 患者においても抗コリン薬の反応が β_2 受容体の遺伝子多型によって影響をうけている可能性があると考えチオトロピウムの投与による気管支拡張効果、および QOL 改善効果が β_2AR の 16 番目のアミノ酸の遺伝子多型 (Arg16Gly) によって影響を受けるかどうかを検討した。

【方法】44 人の外来通院中の COPD 患者にチオトロピウム ($18\mu g/day$) 投与前後で呼吸機能と SGRQ を用いた QOL 調査を行い、遺伝子多型によりチオトロピウムの効果に群間で有意差が見られるか検討した。DNA は末血から採取し RFLP 変法により β_2AR の遺伝子多型を決定した。

【結果】22 人の Arg/Arg と 22 人の非 Arg/Arg 群(Arg/Gly ; 14 人、Gly/Gly ; 8 人) に分けられ、両群ともチオトロピウム投与により有意な FEV₁ の上昇を認めた。さらに、 ΔFEV_1 で両群を比較すると、Arg/Arg 群が非 Arg/Arg 群と比較して有意な改善がみられた。さらに SGRQ を用いた QOL 調査でも両群に有意な差がみられた。

【結論】 β_2 受容体の遺伝子多型間において抗コリン薬による呼吸機能や QOL の改善に有意な差が見られ、COPD 患者の遺伝子型を調べることで、それぞれの患者に適合する気管支拡張薬を選択できる可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は非可逆性の気流制限を特徴とする疾患で、標準治療としては長時間作用型抗コリン薬と β_2 刺激薬が推奨されている。臭化チオトロピウムはムスカリン (M_3) 受容体拮抗薬で、持続する気管支拡張作用を持ち COPD 患者に広く用いられている。近年気管支喘息の治療においては、 β_2 刺激薬の良好な気管支拡張作用が広く認められているものの、 β_2 受容体 (β_2AR) 遺伝子多型による両薬剤の反応性の差異が指摘されている。

今回 COPD 患者においても抗コリン薬の反応が β_2 受容体の遺伝子多型によって影響をうけている可能性を考慮し、本論文ではチオトロピウムの投与による気管支拡張効果の程度および同疾患の QOL 改善効果が β_2AR の 16 番目のアミノ酸の遺伝子多型 (Arg16Gly) によって影響を受けるかどうかを検討した。

44 人の外来通院中の COPD 患者を対象に、チオトロピウム ($18\mu g/day$) 投与前後で呼吸機能と SGRQ を用いた QOL 調査を行い、遺伝子多型の群間によりチオトロピウムの効果に差が見られるか検討した。DNA は末血から採取し RFLP 変法により β_2AR の遺伝子多型を決定した。その結果、22 人の Arg/Arg と 22 人の非 Arg/Arg 群(Arg/Gly ; 14 人、Gly/Gly ; 8 人) に分けられ、両群ともチ

オトロピウム投与により有意 ($p<0.001$, $p=0.003$) な FEV_1 の上昇を認めた。さらに、 ΔFEV_1 で両群を比較すると、Arg/Arg 群では平均 8.8%と、非 Arg/Arg 群の 4.5%に比べ有意($p=0.006$)な改善がみられた。さらに SGRQ を用いた QOL の自覚症状の改善においても両群間に有意差 ($p=0.005$) がみられた。

以上より、 β_2 受容体の遺伝子多型間において抗コリン薬による呼吸機能と QOL の改善に有意な差が認められたことは、COPD 患者の遺伝子型を調べることにより、それぞれの患者に適合する気管支拡張薬を選択できる可能性が示唆された。

本論文は、COPD 患者における抗コリン薬の気管支拡張効果が、 β_2 受容体の遺伝子多型によって差がみられることを明らかにした論文であり、同疾患の治療薬の効果を投与前に予測することの可能性を示した。このことは臨床的にも薬剤の選択に利用でき、オーダーメイド治療としての臨床的意義が評価される。よって本論文は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定した。